






A10

Solid compositions suitable for oral administration comprising L-carnitine or alkanoyl-L-carnitine choline tartrate

Patent number: DE69802518T
Publication date: 2002-05-16
Inventor: SANTANIELLO MOSE (IT); SCAFETTA NAZARENO (IT); TINTI ORNELLA (IT)
Applicant: SIGMA TAU IND FARMACEUTI (IT)
Classification:
- international: **A23K1/16; A23L1/305; C07C59/255; C07C215/40; C07C229/22; A23K1/16; A23L1/305; C07C59/00; C07C215/00; C07C229/00; (IPC1-7): C07C229/22; A23K1/16; A23L1/30; A61K31/205; C07C59/255; C07C215/40**
- european: **A23K1/16B; A23K1/16D; A23L1/305A; C07C59/255; C07C215/40; C07C229/22**
Application number: DE19986002518T 19980408
Priority number(s): IT1997RM00222 19970418; WO1998IT00080 19980408

Also published as:

 WO9847857 (A1)
 EP0975581 (A1)
 US6080786 (A1)
 CA2286631 (A1)
 EP0975581 (B1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for DE69802518T
Abstract of corresponding document: **US6080786**

PCT No. PCT/IT98/00080 Sec. 371 Date Oct. 8, 1999 Sec. 102(e) Date Oct. 8, 1999 PCT Filed Apr. 4, 1998 PCT Pub. No. WO98/47857 PCT Pub. Date Oct. 29, 1998 Stable and non-hygroscopic salts consisting of L-carnitine or alkanoyl-L-carnitine choline tartrate are disclosed. The salts are suitable for preparing solid compositions useful as dietary/nutritional supplements for human use and as fodder supplement for veterinary purposes.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Übersetzung der
europäischen Patentschrift

⑨⑦ EP 0 975 581 B 1

⑩ DE 698 02 518 T 2

⑤① Int. Cl. 7: *A 10*
C 07 C 229/22
A 61 K 31/205
A 23 L 1/30
A 23 K 1/16
C 07 C 59/255
C 07 C 215/40

②①	Deutsches Aktenzeichen:	698 02 518.0
⑧⑤	PCT-Aktenzeichen:	PCT/IT98/00080
⑨⑤	Europäisches Aktenzeichen:	98 917 598.9
⑧⑦	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 98/47857
⑧⑤	PCT-Anmeldetag:	8. 4. 1998
⑧⑦	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	29. 10. 1998
⑨⑦	Erstveröffentlichung durch das EPA:	2. 2. 2000
⑨⑦	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	14. 11. 2001
④⑦	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	16. 5. 2002

③⑩ Unionspriorität:
RM970222 18. 04. 1997 IT

⑦③ Patentinhaber:
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.,
Rom/Roma, IT

⑦④ Vertreter:
HOFFMANN · EITLE, 81925 München

⑧④ Benannte Vertragstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

⑦② Erfinder:
SANTANIELLO, Mosè, I-00048 Nettuno RM, IT;
SCAFETTA, Nazareno, I-00040 Pavona di Albano
RM, IT; TINTI, Ornella, Maria, I-00182 Roma RM, IT

⑤④ FESTE ZUSAMMENSETZUNGEN FÜR ORALE VERABREICHUNG DIE L-CARNITIN- ODER ALKANOYL-L-CARNITIN-CHOLIN-TARTRAT ENTHALTEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 698 02 518 T 2

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft stabile, nichthygroskopische, pharmakologisch akzeptable Salze von L-Carnitin und Niederalkanoyl-L-carnitinen, die sich vorteilhaft für die Herstellung von festen, oral verabreichbaren Zusammensetzungen eignen, die nicht nur als Arzneimitteln sondern auch für den "Health Food" und "Nutraceutical" Markt nützlich sind. Die vorliegende Erfindung betrifft auch solche Zusammensetzungen.

Verschiedene therapeutische Verwendungen von L-Carnitin und Alkanoyl-derivaten davon sind bereits bekannt. Zum Beispiel wurde L-Carnitin im kardiovaskulären Bereich für die Behandlung von akuter oder chronischer Myocardialischämie, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz und Herzarrhythmien verwendet.

Auf dem nephrologischen Gebiet wurde L-Carnitin an chronisch Urämie- kranke verabreicht, die sich regelmäßiger hämodialytischer Behandlung unterziehen, um Myasthenie und den Beginn von muskulären Krämpfen zu bekämpfen.

Andere therapeutische Verwendungen betreffen die Normalisierung des HDL:LDL + VLDL-Verhältnisses und vollständig parenterale Ernährung.

In Bezug auf die Alkanoyl-L-carnitine wurde Acetyl-L-carnitin für die Behandlung von pathologischen Störungen des ZNS, insbesondere Alzheimer Krankheit und diabetische Neuropathie, verwendet; Propionyl-L-carnitin wurde zum Behandeln von peripheren vaskulären Krankheiten und kongestiver Herzinsuffizienz verwendet.

Es ist auch bekannt, daß die Salze von L-(-)-Carnitin und seine Alkanoylderivate die gleichen therapeutischen oder Ernährungswirkungen wie diejenigen der sogenannten inneren Salze zeigen und daher an ihrer Stelle verwendet werden können, vorausgesetzt, daß diese Salze "pharmakologisch akzeptabel" sind, d.h. daß sie keine ungewünschten toxischen Wirkungen oder Nebenwirkungen zeigen.

In der Praxis wird dann die Wahl zwischen einem "inneren Salz" und einem wahren L-(-)-Carnitin- oder Alkanoyl-L-(-)-carnitinsalz im wesentlichen eher von der Verfügbarkeit, ökonomischen und pharmazeutischen Erwägungen als von therapeutischen oder Ernährungserwägungen abhängen.

Das erfindungsgemäße Ziel ist es, stabile und nichthygroskopische Salze von L-Carnitin und Niederalkanoyl-L-carnitinen bereitzustellen, die mit einer verstärkten therapeutischen und/oder Ernährungswirksamkeit im Vergleich zu ihren inneren Salzgegenständen ausgestattet sind.

Es muß daher eindeutig verstanden werden, daß die Nützlichkeit der erfindungsgemäßen Salze nicht beschränkt ist auf ihren Mangel an Hygroskopizität und ihre höhere Stabilität im Vergleich zu den entsprechenden inneren Salzen, sondern auch in ihrem erhöhten therapeutischen und/oder Ernährungswert liegt. Dieser Wert wird daher nicht mehr länger ausschließlich der "Carnitin" oder "Alkanoyl-L-carnitin" Einheit des Salzes zugeschrieben. Obwohl ihr Mangel an Hygroskopizität es erlaubt, diese Salze einfach zu kombinieren, insbesondere im Hinblick auf das Herstellen von festen, oral verabreichbaren Zusammensetzungen, sind diese Salze daher inhärent auch als "Health Foods" oder "Nutraceuticals" nützlich.

Wie dem Fachmann der Pharmazie gut bekannt ist, bringt das Verarbeiten von hygroskopischen Produkten die Verwendung von Kammern mit kontrollierter Feuchtigkeit sowohl für die Lagerung als auch für die Verarbeitung selbst mit sich.

Außerdem müssen die fertiggestellten Produkte in hermetisch verschlossene Blister verpackt werden, um unangenehme Folge aufgrund von Feuchtigkeit zu vermeiden.

All dies bringt zusätzliche Kosten sowohl für die Lagerung der Rohmaterialien als auch für ihre Verarbeitung und Verpackung mit sich.

In der Bevölkerung der industrialisierten Länder ist die Verwendung von Ernährungs- oder Diätenergänzungen, "Health Foods" oder "Nutraceuticals" sowohl durch Sportler (Amateure oder Profis) und durch Menschen mit guter Gesundheit zunehmend weit verbreitet.

Die Ersteren verwenden L-Carnitin oder L-Carnitin enthaltende Ernährungs-/Diätenergänzungen, da es die Oxidation von Fettsäuren vereinfacht und dem Skelettmuskel eine größere Menge an Energie zugänglich macht, und damit verstärkte Leistungsfähigkeit erlaubt und zu weniger Akkumulierung von Milchsäure in den Muskeln des Athleten führt.

Menschen mit guter Gesundheit verwenden diese Ernährungsergänzungen als Health Food, d.h. für die Zwecke der Bevorzugung einer Reduktion im Fettgehalt des Serums und einer Normalisierung des Verhältnisses zwischen den verschiedenen Cholesterinfraktionen, um Krankheiten, die mit Störungen des Lipidmetabolismus verbunden sind, vorzubeugen.

* Es wurde geschätzt, daß die Menge an L-Carnitin und seinen Derivaten, die für nicht verschreibungspflichtige Zwecke verkauft wird, doppelt so hoch ist wie diejenige, die für verschreibungspflichtige Zwecke verkauft wird.

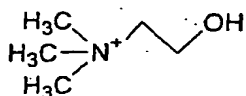
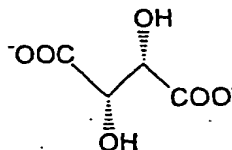
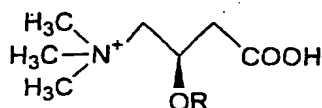
Der US-Markt für Nahrungsergänzungen oder Nutraceuticals beträgt ungefähr 250 Mrd. Dollar, wogegen die geschätzte Zahl für den europäischen Markt ungefähr 500 Mrd. Dollar ist (Food Labeling News, 1994, "Nutraceuticals" Market said to be a vast one, März, Bd. 2, Nr. 25; King Communications Group Inc., 1993, "Nutraceuticals" Foods, Drink in Global Market, Food and Drink Daily, April, Bd. 3, Nr. 503).

Einige nichthygroskopische Salze von L-Carnitin sind bereits bekannt.

Zum Beispiel offenbart EP 0 434 088 (Lonza) angemeldet am 21. Dezember 1990 die Verwendung des nichthygroskopischen L-(-)-Carnitin-L-(+)-Tartrats (2:1) (seine Herstellung und physikochemische Charakterisierung wurde jedoch durch D. Müller und E. Strack in Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 618-622, April 1972 beschrieben) für die Herstellung von festen Formen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind.

Dieses Salz zeigt jedoch einige Nachteile, wie z.B. die Freisetzung von Spuren an Trimethylamin nach verlängerter Lagerung, die dem Produkt einen unangenehmen fischigen Geruch geben. Außerdem wird L-(-)-Carnitin-L-(+)-Tartrat (2:1) bei einer relativen Feuchtigkeit, die 60 % geringfügig übersteigt, zerschmelzen. Des weiteren ist L-(+)-Weinsäure nicht in der Lage, nichthygroskopische Salze mit den Alkanoyl-L-carnitinen, wie z.B. Acetyl-L-carnitin, zu ergeben. Es sollte weiter bemerkt werden, daß das Weinsäureanion nicht in der Lage ist, selbst den therapeutischen/Ernährungswert von L-Carnitin zu verstärken.

Das oben genannte erfindungsgemäße Ziel, d.h. neue pharmakologisch akzeptable Salze sowohl von L-Carnitin als auch von Niederalkanoyl-L-carnitinen bereitzustellen, die nicht nur stabil und nichthygroskopisch sind, sondern auch einen höheren therapeutischen und/oder Ernährungswert als die korrespondierenden inneren Salze besitzen, wird durch die Salze der Formel (I) erreicht:



(I)

worin R Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Niederalkanoyl (Niedrigalkanoyl) mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist.

Obwohl Cholin, (β -Hydroxyethyl)trimethylammoniumhydroxid in Nahrung (d.h. Eigelb, Leber, Soja, Weizenkeimen, Erdnüssen usw.) in beträchtlicher Menge vorhanden ist und hauptsächlich in Form von Lecithin (Phosphatidylcholin) aufgenommen wird, haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß bestimmte klinische und pathologische Zustände zu einem Defizit von sowohl Cholin als auch L-Carnitin führen und daß Ergänzung der Diät mit diesen Verbindungen vorteilhaft ist.

Cholinchlorid und Bitartrat werden im US Code of Federal Regulations als Ernährungs-/Diätergänzungen, denen der GRAS-Status (im allgemeinen als sicher angesehen, "Generally Recognised As Safe") verliehen wurde, genannt.

Sie werden in der Tat zu milchbasierten und Ernährungsprodukten für Säuglinge (Säuglingsformulierungen) zugesetzt, um die Gegenwart von Cholin in einer Menge, die ungefähr der in frischer Milch vorhandenen entspricht, sicherzustellen.

Die gesetzlichen US-Bestimmungen in Bezug auf Ernährungsprodukte für Säuglinge (der Infant Formula Act von 1980) legen den Cholinchloridgehalt auf 7 mg pro 100 Kalorien als die für so ein Produkt benötigte Menge, wenn es nicht Milch als Grundbestandteil enthält, fest.

Cholin, wie ein inneres Salz von L-Carnitin, ist eine hoch hygroskopische Verbindung, die wenn sie zerfällt, einen widerlichen fischigen Geruch aufgrund von Trimethylamin freisetzt.

Cholin wirkt als eine Quelle für Methylgruppen für die Biosynthese von anderen methylierten Produkten. Es ist die Vorstufe für den Neurotransmitter Acetylcholin. Es wurde bewiesen, daß die Verabreichung von Cholin bei Patienten, die an mit defekter cholinergischer Neurotransmission verbundenen Krankheiten leiden, vorteilhaft ist.

Cholin ist auch zusammen mit Lecithin ein Hauptbestandteil von Phospholipiden und Sphingomyelin. Aufgrund seiner grundlegenden Funktion in

der Membranstruktur führt ein Cholinmangel zu einer ganzen Reihe von Phospholipidanomalien, die sich klinisch als Fettleber, Nierenversagen (hämorrhagische renale Nekrose) und Störungen des Lipoproteinmetabolismus zeigen. Bei einem Diätmangel an Cholin akkumulieren Cholesterinester und Fette in der Leber.

Andererseits wurde jedoch kürzlich herausgefunden, daß eine zusätzliche Cholinaufnahme bei beiden Geschlechtern zu einer Reduktion in dem Spiegel von L-Carnitin und Acyl-L-carnitin im Serum und Urin führt, und daß Ergänzung der Diät mit von außen stammendem L-Carnitin es erlaubt, den normalen Spiegel wieder herzustellen.

Es ist nicht nötig, die Wichtigkeit von L-Carnitin beim Transport von Acyl-CoA aus dem Zytoplasma in die Mitochondrienmembran, wo β -Oxidation und Energieherstellung stattfinden, und daß primärer und sekundärer Carnitinmangel für verschiedene Krankheiten verantwortlich ist, die sich von schweren Formen von Myopathie (Typ I Lipidlagerung-Myopathie) bis zu Störungen des Lipidmetabolismus und Störungen des kardiovaskulären Systems erstrecken, zu betonen.

Die therapeutische Verwendung von L-Carnitin und Alkanoyl-L-carnitin wurde außerdem früher genannt.

Die Vorteile, die mit den Salzen der Formel (I) erreichbar sind, sind daher offensichtlich:

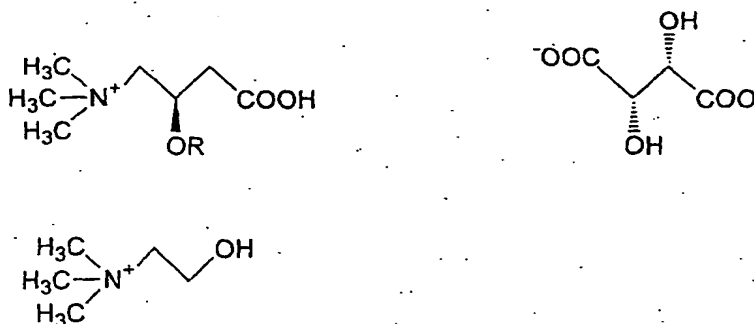
(1) aus dem Ernährungs- und therapeutischen Standpunkt stellen sie ausgewogene Mengen von sowohl L-Carnitin (oder Alkanoyl-L-carnitin) und Cholin bereit; und

(2) aus dem Blickpunkt der pharmazeutischen Technologie und der industriellen Herstellungsverfahren vereinfachen sie die Herstellung und Lagerung der sie enthaltenden Zusammensetzungen, da diese Salze stabil, nichthygroskopisch und frei von dem widerlichen Geruch von inneren Salzen von L-Carnitin und Cholin sind.

Das folgende nichtlimitierende Beispiel zeigt die Herstellung eines erfindungsgemäßen nichthygroskopischen Salzes.

Beispiel

Herstellung von L-Carnitin-Cholin-L-(+)-Tartrat (ST 1306)



Cholinhydrochlorid (1,4 g; 0,01 Mol) wurde in H₂O gelöst und die resultierende Lösung auf einem stark basischen Harz, AMBERLITE IRA 402 aktiviert in OH⁻ Form, eluiert. Äquimolare Mengen von innerem Salz von L-Carnitin (1,61 g; 0,01 Mol) und L-(+)-Weinsäure (1,5 g; 0,01 Mol) wurden zu dem Eluat gegeben.

Die resultierende Mischung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur belassen, bis eine vollständige Lösung erreicht wurde, und die Lösung wurde dann unter Vakuum bei 40°C konzentriert.

Der Rückstand wurde zuerst in Ethanol und dann in Aceton aufgenommen, und die resultierende Mischung wurde unter Rühren über Nacht belassen und im Vakuum konzentriert. Der so erhaltene pechartige Rückstand wurde mit Aceton aufgefüllt, und die resultierende Mischung unter Rühren 2 Stunden bei 40°C belassen. Mittels Filtration wurde eine feste nichthygroskopische Verbindung (3,5 g) erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +0,8$ (c = 1 %, H₂O)

Elementaranalyse für C₁₆H₃₄N₂O₁₀

berechnet: 46,36 C%, 8,27 H%, 6,76 N%

gefunden: 46,16 C%, 8,41 H%, 6,51 N%

NMR D₂O δ: 4,5 (1H, m, CHOH); 4,4 (2H, s, 2CHOH); 3,9 (2H, m, CH₂OH);

3,4 (2H, t, N⁺CH₂CH₂); 3,3 (2H, m, N⁺CH₂); 3,1-3,0 (18H, 2s, 2 (CH₃)₃N⁺);

2,4 (2H, d, CH₂COOH)

HPLC:

Säule: Inertsil-ODS-3 (5 μ m) 250 x 4,6 mm
 Temperatur: 30°C
 mobile Phase: NaClO₄ 0,15 M + NaH₂PO₄ 0,05M
 pH = 2 mit konzentrierter H₃PO₄
 Flußgeschwindigkeit: 0,75 ml/min
 L-(+)-Weinsäure: R_t = 3,58 min
 Cholin: R_t = 4,38 min
 L-Carnitin: R_t = 5,06 min

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Zusammensetzungen umfassend als Wirkstoff(e) mindestens eines der oben genannten nichthygroskopischen pharmakologisch akzeptablen Salze und, optional, einen oder mehrere pharmakologisch akzeptable Exzipienten und aktive Bestandteile, die dem Fachmann in der Pharmazie und Nahrungstechnik gut bekannt sind.

Insbesondere bevorzugt sind die festen, oral verabreichbaren Zusammensetzungen, wie Tabletten, kaubare Tabletten und Kapseln, die ein Salz von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin der Formel (I) in einer Menge entsprechend 50 bis 2.000 mg, bevorzugt 100 bis 1.000 mg, an innerem Salz von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin umfassen.

Zum Beispiel ist eine Zusammensetzung zum Herstellen von Tabletten die folgende:

nicht hygroskopisches L-Carnitinsalz der Formel (I):	500 mg
Stärke:	20 mg
Talk:	10 mg
Calciumstearat	<u>1 mg</u>
	531 mg

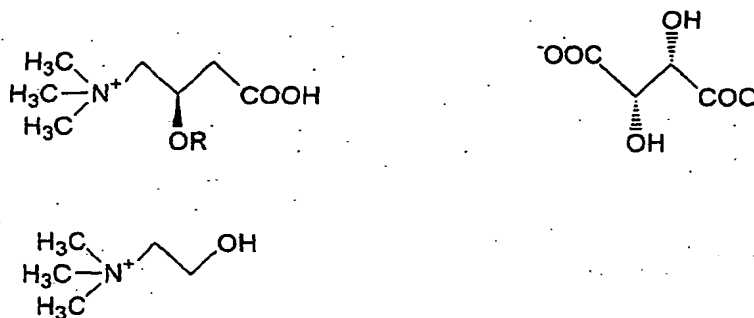
Eine für das Herstellen von Kapseln geeignete Zusammensetzung ist die folgende:

nicht hygroskopisches L-Carnitinsalz der Formel (I):	500 mg
Stärke:	20 mg
Lactose:	50 mg
Talk:	5 mg
Calciumstearat	<u>2 mg</u>
	577 mg

• Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können als Diät/Ernährungsergänzungen für die menschliche Verwendung oder als Futterergänzung für veterinärmedizinische Zwecke verwendet werden.

Patentansprüche

1. Salz von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin mit der Formel (I)



(I)

worin R Wasserstoff oder ein geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkanoyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist.

2. Salz gemäß Anspruch 1, worin R ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeryl und Isovaleryl.

3. L-Carnitincholintartrat.

4. Acetyl-L-carnitincholintartrat.

5. Propionyl-L-carnitincholintartrat.

6. Zusammensetzung, umfassend als aktiven Bestandteil ein Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, weiterhin umfassend eine oder mehrere Substanzen, ausgewählt aus pharmakologisch akzeptablen Exzipienten und aktiven Bestandteilen.

8. Zusammensetzung gemäß den Ansprüchen 6 oder 7, in der Form von Tabletten, kaubaren Tabletten, Kapseln, Granulaten oder Pulvern.

9. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 6 bis 8, in Einheitsdosierungsform, umfassend als aktiven Bestandteil ein Salz von L-Carnitin oder Alkanoyl-L-carnitin mit der Formel (I) in einer Menge, die 50 bis 2000 mg, bevorzugt 100 bis 1000 mg L-Carnitin oder dem inneren Alkanoyl-L-carnitinsalz entspricht.

10. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 6 bis 9 als Diät-/Ernährungsergänzung für die menschliche Verwendung.

11. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 6 bis 7 als Futterergänzung für die veterinärmedizinische Verwendung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.